

**N-Pyridyl-N',N'-polymethylene-thioureas - with anthelmintic activity**

Patent Assignee: STERLING DRUG INC

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 2343787	A	19740321				197413	B
FR 2198742	A	19740510				197423	
JP 49066680	A	19740627				197435	
US 3835145	A	19740910				197438	
ZA 7305993	A	19740702				197440	
GB 1404424	A	19750828				197535	

**Priority Applications (Number Kind Date):** US 72287620 A ( 19720911)**Abstract:**

DE 2343787 A

Cpds. of formulae (Ia) and (Ib): (where X is H, Br, lower alkyl or lower alkoxy; X1 is H, Br, Cl or lower alkyl; X11 is H or Br; X111 is H or lower alkoxy; R is H, lower alkyl or CH<sub>2</sub>OH; R1 is H or lower alkyl; and n is 1 or 2), and their acid addn. salts are prep'd. by reacting one cpd. of formulae (IVa) or (IVb) or of formula (III): with CSCl<sub>2</sub> or COCl<sub>2</sub> and reacting the prodt. with the other cpd. of (IVa, b) and (III), the prodt. being treated with P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> when COCl<sub>2</sub> was used. Isothiocyanates derived from (IVa,b) share the anthelmintic activity of (Ia, b).

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1149561

## 2- AND 3-PYRIDYLISOTHIOCYANATES

Patent Number:  US3835145

Publication date: 1974-09-10

Inventor(s): DICKINSON W; VAUPOTIC M

Applicant(s): STERLING DRUG INC

Requested Patent:  DE2343787

Application Number: US19720287620 19720911

Priority Number (s): US19720287620 19720911; GB19740009414 19740301; GB19730038310 19730813; US19730422863 19731207; US19740484443 19740701

IPC Classification: C07D31/50

EC Classification: C07D213/75D, C07D401/12

Equivalents:  DE2508891,  FR2198742,  FR2262665,  GB1404424,  GB1413274,  
 JP49066680,  JP50123679,  US3900480

---

### Abstract

---

N-(2-and 3-Pyridyl)-1-polymethyleneiminothiocarboxamides useful as anthelmintic agents and prepared by reaction of certain 2- or 3-pyridylisothiocyanates, which are also useful as anthelmintic agents, with an appropriate polymethyleneimine.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 31/50

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 d, 29/36

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤

Deutsche Kl.: 12 p. 1/01

⑩  
⑪

# Offenlegungsschrift 2 343 787

⑫

Aktenzeichen: P 23 43 787.8

⑬

Anmeldetag: 30. August 1973

⑭

Offenlegungstag: 21. März 1974

Ausstellungsriorität: —

⑯

Unionspriorität

⑰

Datum: 11. September 1972

⑱

Land: V. St. v. Amerika

⑲

Aktenzeichen: 287620

⑳

Bezeichnung: N-(2- und 3-Pyridyl)-1-polymethyleniminothiocarboxamide

㉑

Zusatz zu: —

㉒

Ausscheidung aus: —

㉓

Anmelder: Sterling Drug Inc., New York, N.Y. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München

㉔

Als Erfinder benannt: Dickinson, William Borden, Albany; Vaupotic, Marcia Petrovich, Sand Lake, N.Y. (V.St.A.)

DR 2 343 787

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann  
 Dr. R. Koenigsberger - Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dr. F. Zumstein jun.  
 PATENTANWÄLTE

TELEFON: SAMMEL-NR. 225341  
 TELEX 529979  
 TELEGRAMME: ZUMPAT  
 POSTSCHECKKONTO: MÜNCHEN 91139  
 BANKKONTO:  
 BANKHAUS H. AUFHÄUSER  
 D.N. 7203A  
 46/ka

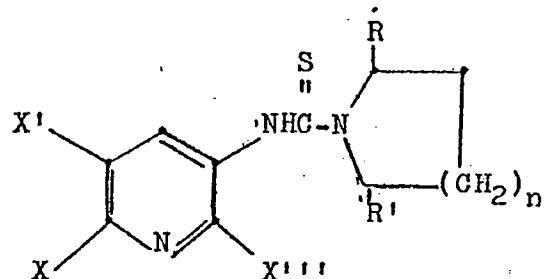
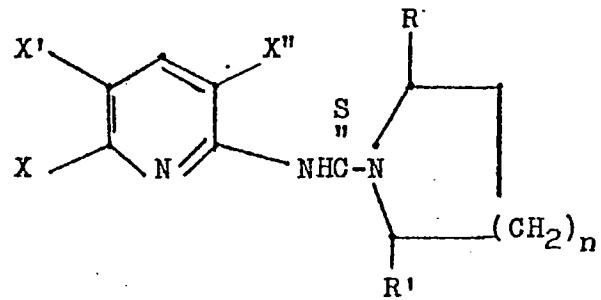
8 MÜNCHEN 2,  
 BRÄUHAUSSTRASSE 4/III

2343787

Sterling Drug Inc., New York, N.Y. / U.S.A.

N-(2- und 3-Pyridyl)-1-polymethyleniminothiocarboxamide.

Die Erfindung betrifft N-(2- und 3-Pyridyl)-1-polymethyleniminothiocarboxamide, welche als Anthelmintika wertvoll sind und welche die Formeln Ia und Ib aufweisen

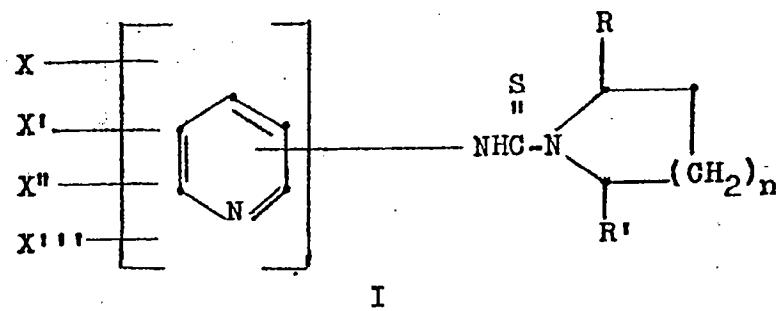


409812 / 1205

worin X Wasserstoff, Brom, niedrig-Alkyl oder niedrig-Alkoxy; X' Wasserstoff, Brom, Chlor oder niedrig-Alkyl; X'' Wasserstoff oder Brom; X''' Wasserstoff oder niedrig-Alkoxy; R Wasserstoff, niedrig-Alkyl oder Hydroxymethyl; R' Wasserstoff oder niedrig-Alkyl; und n die Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

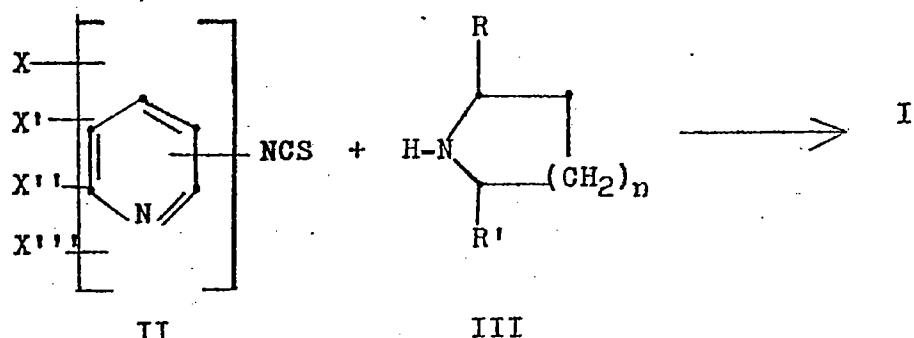
Besonders bevorzugte Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen der Formel Ia, worin X Wasserstoff oder niedrig-Alkyl; und X'' Wasserstoff bedeuten und X', R, R' und n die vorstehende Bedeutung haben und ferner diejenigen der Formel Ib, worin X niedrig-Alkoxy; sowohl X' als auch X''' Wasserstoff; und sowohl R und R' niedrig-Alkyl bedeuten; und n die Zahl 2 darstellt.

Der Einfachheit halber werden im folgenden die Verbindungen der Formeln Ia und Ib als Verbindungen der Formel I mit der folgenden zusammengefaßten allgemeinen Formel bezeichnet:

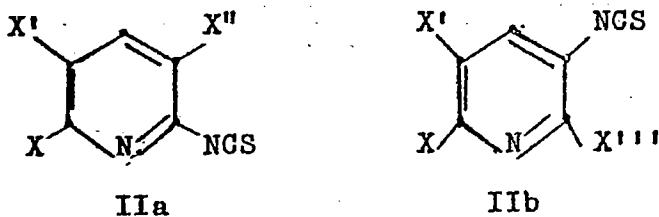


Die Ausdrücke "niedrig-Alkyl" und "niedrig-Alkoxy", wie sie hier verwendet werden, bedeuten gesättigte/einwertige aliphatische Reste einschließlich geradkettigen oder verzweigten Resten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. (ohne darauf beschränkt zu sein) Methylen, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und ähnliches.

Die Verbindungen der Formel I werden durch Umsetzung eines 2- oder 3-Pyridylisothiocyanats der Formel II mit einem geeigneten Polymethylenimin der Formel III hergestellt. Die Reaktion wird wie folgt dargestellt:

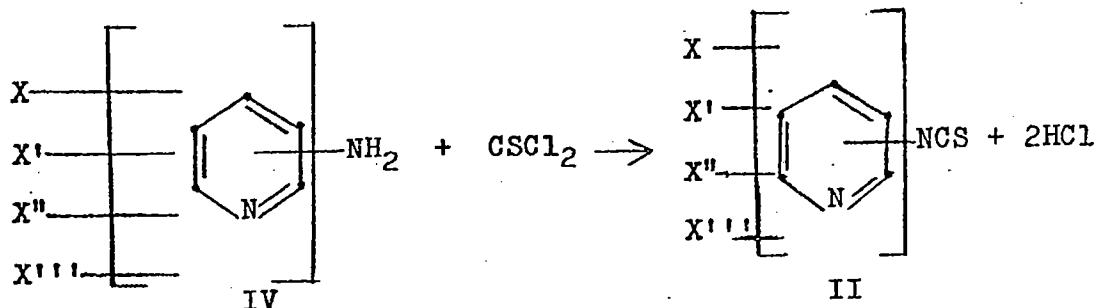


worin  $X$ ,  $X'$ ,  $X''$ ,  $X'''$ ,  $R$ ,  $R'$  und  $n$  die vorstehende Bedeutung haben und worin die Formel II so zu verstehen ist, daß sie eine zusammengesetzte bzw. zusammengefaßte allgemeine Formel für Verbindungen der folgenden Formeln IIa und IIb darstellt.

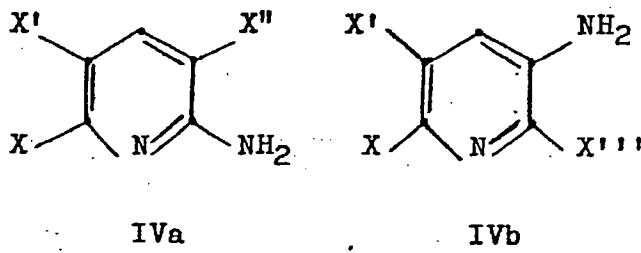


Die Reaktion wird in einem aprotischen, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in Diäthyläther, Hexan, Benzol, Toluol, Xylol und ähnlichem durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Diäthyläther, Hexan und Toluol. Die Reaktion findet im allgemeinen bei Zimmertemperatur statt, jedoch kann gewünschtenfalls die Reaktion durch Erhitzen des Gemisches auf den Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels beschleunigt werden.

Die Isothiocyanate der Formel II werden ihrerseits dadurch hergestellt, daß man bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C ein geeignetes 2- oder 3-Pyridylamin der Formel IV mit Thiophosgen, vorzugsweise in Gegenwart eines Säureakzeptors umsetzt. Die Reaktion wird durch die folgende Gleichung dargestellt:

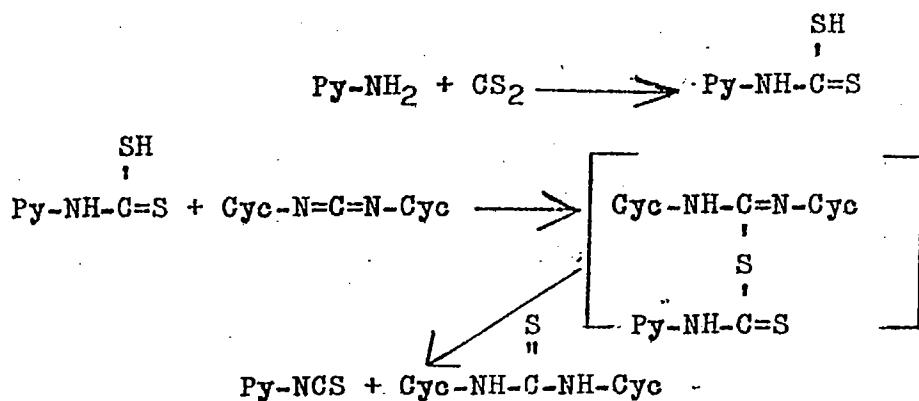


worin  $X$ ,  $X'$ ,  $X''$  und  $X'''$  die vorstehende Bedeutung haben und worin die Formel IV so zu verstehen ist, daß sie eine zusammengefaßte allgemeine Formel der Verbindungen der Formeln IVa und IVb darstellt:



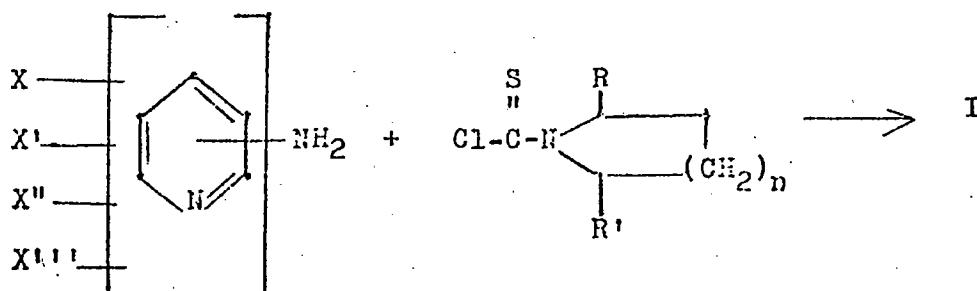
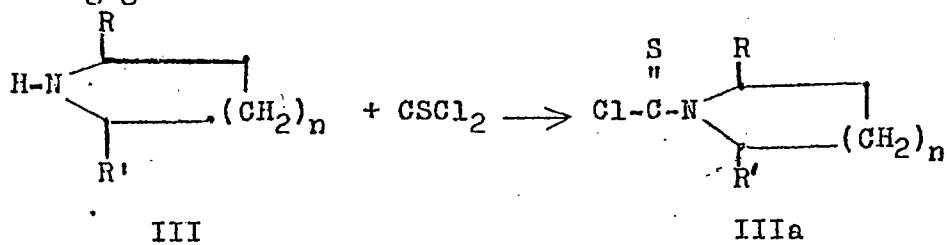
Die Reaktion wird in einem organischen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in Chloroform, Methylenchlorid, Äthylendichlorid, Benzol, Toluol, Xylool, Äthylacetat, Hexan und ähnlichem durchgeführt. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Methylenchlorid und ein bevorzugter Säureakzeptor ist ein Alkalimetallbicarbonat, z.B. Natriumbicarbonat oder ein Erdalkalicarbonat, z.B. Calciumcarbonat.

Alternativ können die 2- und 3-Pyridylisothiocyanate der Formel II nach dem Verfahren von Jochims, Ber. 101, 1751, (1968) hergestellt werden, wobei ein 2- oder 3-Pyridylamin mit Kohlenstoffdisulfid und Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer starken Base, z.B. eines Tri-niedrig-alkylamins, wie Triäthylamin und bei einer Temperatur unterhalb  $0^\circ\text{C}$  umgesetzt wird, wobei das entsprechende 2- oder 3-Pyridylisothiocyanat und  $\text{N},\text{N}'$ -Dicyclohexylthioharnstoff entstehen. Das Verfahren wird durch die folgende Reaktionsfolge wiedergegeben:

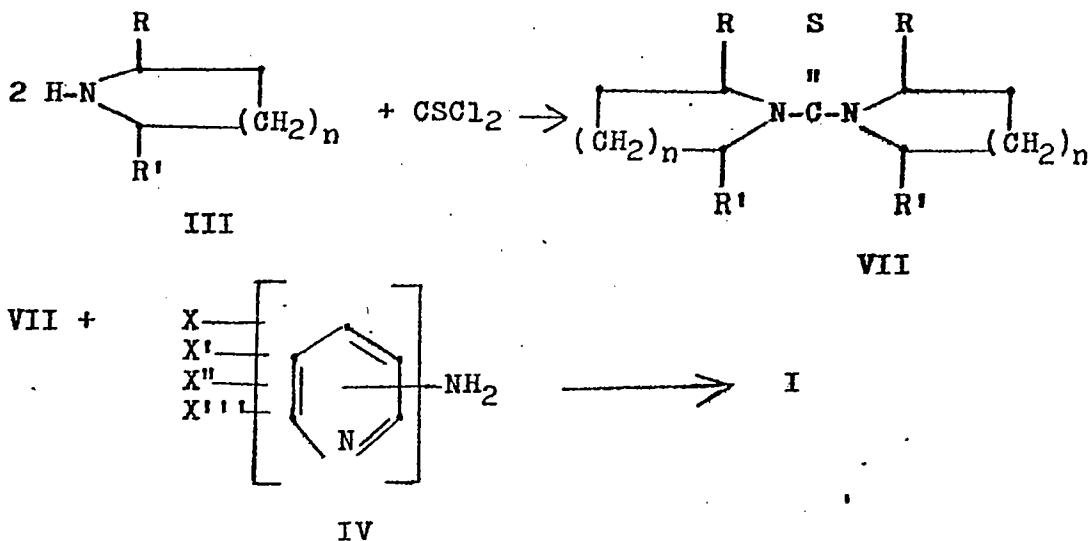


worin Py eine 2- oder 3-Pyridyl- (oder substituierte 2- oder 3-Pyridyl-)gruppe darstellt und Cyc die Cyclohexylgruppe bedeutet.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I umfaßt die Umsetzung eines geeigneten Polymethylenimins der Formel III mit einem Moläquivalent Thiophosgen in Gegenwart eines Säureakzeptors, z.B. eines Alkalimetallcarbonats in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol oder Äthylendichlorid und die Umsetzung des erhaltenen N-Polymethyleniminothiocarbonylchlorids mit einem geeigneten 2- oder 3-Pyridylamin der Formel IV unter Anwendung derselben Bedingungen, wie sie für die Herstellung des N-Polymethyleniminothiocarbonylchlorids der Formel IIIa verwendet wurden. Das Verfahren wird durch die folgende Reaktionsfolge wiedergegeben:

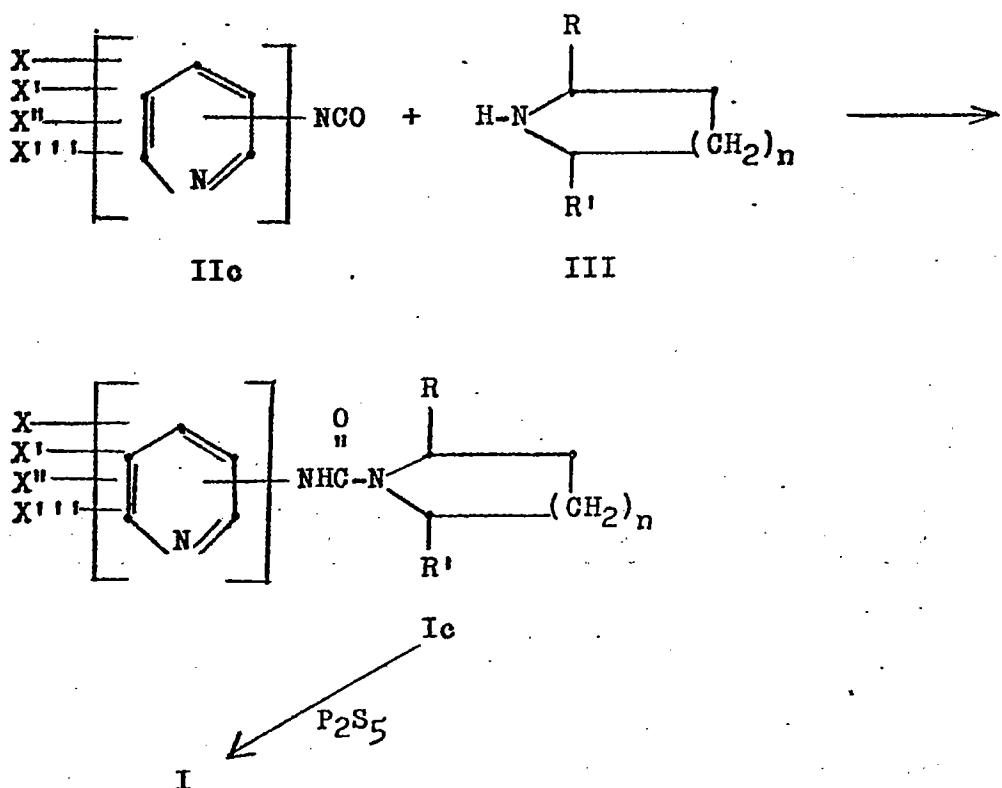


worin X, X', X'', X''', R, R' und n die vorstehende Bedeutung haben. 1,1-Bis-polymethyleniminothiocarboxamide der Formel VII werden durch die erste Stufe der vorstehenden Reaktion erhalten, wenn zwei Moläquivalente eines Polymethylenimins der Formel III mit einem Moläquivalent Thiophosgen umgesetzt werden. Man kann dann die Verbindungen der Formel I durch eine Disproportionierungsreaktion zwischen einem geeigneten 2- oder 3-Pyridylamin der Formel IV und dem 1,1-Bis-polymethyleniminothiocarboxamid der Formel VII herstellen. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Methanol, Äthanol oder Aceton durchgeführt. Das Verfahren wird durch die folgende Reaktionsfolge wiedergegeben:



worin X, X', X'', X''', R, R' und n die vorstehende Bedeutung haben.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I umfaßt die Umsetzung der entsprechenden Carboxamide der Formel Ic mit Phosphorpentasulfid in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol oder Xylol. Die Carboxamide ihrerseits werden nach demselben Verfahren, das zur Herstellung der Thiocarboxamide verwendet wird, hergestellt, d.h. durch Umsetzung eines 2- oder 3-Pyridylisocyanats der Formel IIc mit einem geeigneten Polymethylenimin der Formel III. Das Verfahren wird durch die folgende Reaktionsfolge wiedergegeben:

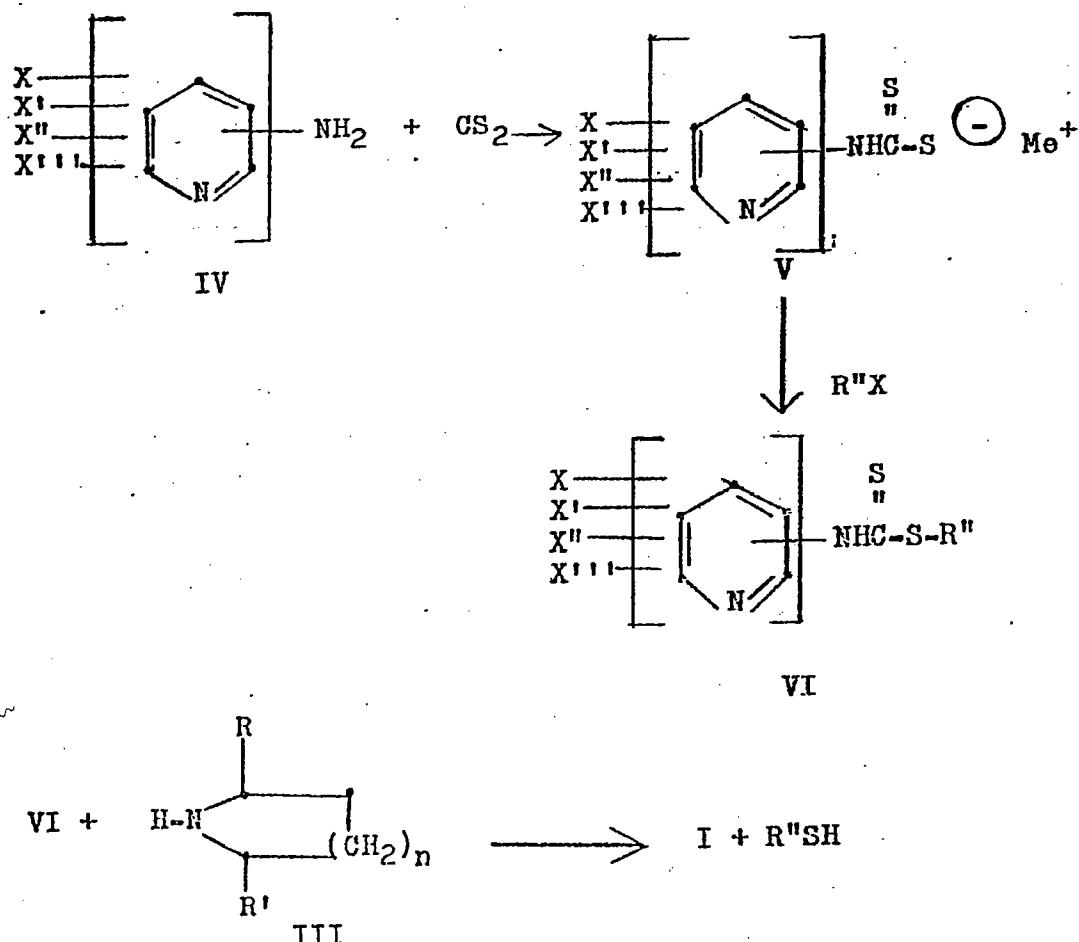


worin  $X$ ,  $X'$ ,  $X''$ ,  $X'''$ ,  $R$ ,  $R'$  und  $n$  die vorstehende Bedeutung haben.

Die vorstehenden Verfahren bedienen sich eines allgemeinen Verfahrens, welches die Kondensation entweder eines Pyridylamins der Formel IVa oder IVb oder eines Polymethylenimins der Formel III mit Thiophosgen oder Phosgen und die Umsetzung der erhaltenen Verbindung mit der anderen der ersterwähnten beiden Verbindungen, und die Umwandlung eines von der Reaktion mit Phosgen abgeleiteten Carboxamids in das entsprechende Thiocarboxamid durch die Verwendung von Phosphorpentasulfid umfaßt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I umfaßt die Umsetzung eines geeigneten 2- oder 3-Pyridylamins der Formel IV mit Kohlenstoffdisulfid in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Aceton, Äthanol oder Methanol mit anschließender direkter Behandlung des erhaltenen Alkalimetall-2- oder -3-pyridylaminodithiocarbamats der Formel V mit einem niedrig-Alkyhalogenid und die Umsetzung

des erhaltenen 2- oder 3-Pyridylamino-niedrig-alkyl-dithiocarba-  
mats der Formel VI mit einem geeigneten Polymethylenimin der For-  
mel III. Letztere Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lö-  
sungsmittel, z.B. Aceton oder einem niedrig-Alkanol durchgeführt.  
Das Verfahren wird durch die folgende Reaktionsfolge wiedergege-  
ben:



worin  $X$ ,  $X'$ ,  $X''$ ,  $X'''$ ,  $R$ ,  $R'$  und  $n$  die vorstehenden Bedeutungen  
haben,  $\text{Me}$  ein Alkalimetallkation darstellt und  $\text{R''}$  niedrig-Alkyl  
bedeutet.

Die 2- und 3-Pyridylisothiocyanate der Formel II sind ebenfalls  
als Anthelmintika wertvoll und besonders bevorzugte Verbindungen  
im Rahmen der Formel II für diesen Zweck sind diejenigen der For-  
mel IIc, worin  $X$  Wasserstoff und  $X'$  Chlor, Brom oder niedrig-Alkyl

bedeuten und ferner diejenigen der Formel II<sup>d</sup>, worin X niedrig-  
Alkoxy und X' Wasserstoff bedeuten.

Die Polymethylenimine der Formel III und die 2- und 3-Pyridylamine  
der Formel IV stellen beide wohlbekannte Verbindungsklassen dar  
und sind im allgemeinen im Handel erhältlich.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen sind die Verbindungen der  
Formeln I und II und die Säureadditionssalze der ersteren. Die Ver-  
bindungen der Formel I in Form der freien Base werden dadurch in  
die Form des Säureadditionssalzes überführt, daß man in einem or-  
ganischen Lösungsmittel auf die Base eine Säure einwirken läßt,  
und daß man das Salz direkt oder durch Konzentration der Lösung  
isoliert. In ähnlicher Weise kann die freie Base aus dem Säure-  
additionssalz in üblicher Weise durch Umsetzung der Salze mit kal-  
ten, schwachen, wäßrigen Basen, z.B. Alkalimetallcarbonaten und  
Alkalimetallbicarbonaten wiedergewonnen werden. Die so wiederge-  
wonnenen Basen können dann der Einwirkung derselben oder einer ver-  
schiedenen Säure unterworfen werden, um dasselbe oder ein verschie-  
denes Säureadditionssalz zu erhalten. So können die ursprünglichen  
Basen und alle ihre Säureadditionssalze leicht ineinander umgewan-  
delt werden.

In Standardverfahren von biologischen Tests wurde gefunden, daß  
die Verbindungen der Formeln I und II eine anthelmintische Aktivi-  
tät aufweisen und als Anthelmintika wertvoll sind. Die anthelmin-  
tische Aktivität wurde in Mäusen gegen eine Spezies des Rundwur-  
mes (roundworm) (*Nematospiroides dubius*), eine Spezies des Kadel-  
wurmes (pinworm) (*Syphacia obvelata*) und eine Spezies des Bandwur-  
mes (*Hymenolepis nana*) und in Hunden gegen den Hakenwurm (hookworm)  
(*Acyloystoma caninum*) bestimmt. Die verschiedenen verwendeten Test-  
verfahren waren wie folgt:

Mäuse vom Stamm Swiss mit einem Gewicht von etwa 20 Gramm wurden  
mit etwa 20 *N. dubius*-Larven, die in 10 % Gelatine mittels Magen-  
sonde verabreicht wurden, infiziert. Zum Zwecke der Untersuchungen  
wurden Verbindungen, die in 10 % Gelatine zubereitet waren, mittels  
Magensonde in gleichen Tagesdosen während <sup>a</sup> aufeinanderfolgender  
409812/1205

Tage, beginnend am 14. Tag nach der Infektion, verabreicht. 4 Tage nach der letzten Verabreichung wurden die Tiere getötet und auf die Anwesenheit von Würmern untersucht. Die Wirksamkeit gegen *N. dubius* wurde auf der Grundlage der prozentualen Wurmverringerung im Vergleich zu nicht behandelten Kontrollmäusen, bewertet. Ferner wurden zum Zwecke der Auswertung die Verbindungen oral einer Reihe von Tieren in abgestuften Dosen verabreicht, wobei jedes Tier eine einzige Dosis erhielt und die Ergebnisse gegen *N. dubius* wurden als wirksame Dosis<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub>) ausgedrückt, wobei ED<sub>50</sub> die notwendige Dosis darstellt, um 50 % der Würmer zu entfernen.

Dieselben vorstehend beschriebenen Testverfahren wurden auch zur Bestimmung der Wirksamkeit der Verbindungen gegen *S. obvelata*, einer natürlich eintretenden Nadelwurminfektion in Mäusen vom Stamm Swiss, verwendet. Die Wirksamkeit wurde aufgrund des Prozentsatzes von Mäusen, die von der Infektion befreit wurden, im Vergleich zu nicht behandelten Vergleichsmäusen, beurteilt.

Im Test gegen den Bandwurm *H. nana* wurden Mäuse vom Stamm Swiss mit einem Gewicht von etwa 20 Gramm mit ungefähr 12 000 Eiern von *H. nana* verabreicht in 10 % Gelatine mittels Magensonde infiziert. Die Testverbindungen, zubereitet in 10 % Gelatine, wurden mittels Magensonde in gleichen Dosen täglich während 4 aufeinanderfolgender Tage, beginnend mit dem 12. Tag nach der Infektion, verabreicht. 4 Tage nach der letzten Verabreichung wurden die Tiere getötet und auf die Anwesenheit von Würmern untersucht. Die Wirksamkeit wurde aufgrund des Prozentsatzes von Mäusen, die befreit wurden, gegenüber nicht behandelten Vergleichsmäusen, bewertet.

Im Test gegen *A. caninum* von natürlich infizierten Bastardhunden wurde den Hunden das Essen mindestens 5 Stunden vor und 3 bis 5 Stunden nach jeder Verabreichung des Testmittels enthalten. Einzelne Dosen des Testmittels wurden oral in einer Gelatinekapsel, als eine Suspension in Tragacanth-Kleister und in einer Lösung von 2,5 bis 5 % Arachisöl bzw. Erdnußöl Gruppen von 4 bis 11 Hunden

verabreicht. Die Hunde wurden 4 Tage nach der Verabreichung getötet und die Eingeweide auf Würmer untersucht. Die anthelmintische Wirksamkeit wurde ausgedrückt als prozentuale Verringerung der Stoll-Faecaleieranzahl und der Anzahl der Hakenwürmer, die bei der Autopsie gezählt wurden, sowie auch durch kritische Tests, worin jedes Tier als eigener Vergleich dient und ein Vergleich durchgeführt wird zwischen der Anzahl von Würmern, die aus den Faekalien nach der Verabreichung entfernt wurden und der Anzahl von Würmern, die im Tier bei der Autopsie enthalten war.

Es wurde festgestellt, daß die 2- und 3-Pyridylisothiocyanate der Formel II und die N-(2- und 3-Pyridyl)-1-polymethyleniminothiocarboxamide der Formel I den Helminthenbefall von infizierten Mäusen oder Hunden verringern oder eliminieren, wenn sie in Dosen im Bereich von 1 bis 200 mg/kg verabreicht werden. Die Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht und die Menge einer besonderen entweder allein oder als wesentlicher Wirkstoff in einer Formulierung zu verabreichenden Verbindung wird im Bereich von 1 bis etwa 200 mg/kg liegen. Die Anzahl der verabreichten Dosen liegt im Bereich von 1 bis 2 pro Tag, während 1 bis 5 aufeinanderfolgender Tage, in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Helminthen-Infektion.

Die tatsächliche Bestimmung der numerischen biologischen Daten für eine besondere Verbindung der Formel I oder II kann nach Standardtestverfahren durch Techniker, die mit den pharmakologischen Testverfahren vertraut sind, leicht bestimmt werden, ohne daß es notwendig ist, ausgedehnte Versuche durchzuführen.

Die Verbindungen der Formeln I und II können für die Verwenlung durch Einarbeiten in Dosiseinheitsformen zubereitet werden als Tabletten oder Kapseln zur oralen Verabreichung, entweder alleine oder in Kombination mit geeigneten Hilfsmitteln, wie Calciumcarbonat, Stärke, Lactose, Natriumbicarbonat, Natriumlaurylsulfat, Zucker, Dextrose, Mannit, Zellulose, Akaziengummi und ähnliches. Alternativ können sie zur oralen Verabreichung in wässrigem Alkohol, Glykol oder Öllösungen oder Öl-Wasser-Emulsionen in derselben Weise, wie übliche medizinische Substanzen hergestellt werden, formu-

liert werden. Sie können auch zur oralen Verabreichung mit Nahrungsmitteln formuliert werden oder mit Nahrungsmitteln zur veterinären Verwendung vermischt werden.

Die Molekülstrukturen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden aufgrund der Untersuchung der IR-, UV- und NMR-Spektren zugeordnet und durch die Übereinstimmung zwischen den berechneten und gefundenen Werten der Elementaranalyse bestätigt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie jedoch zu beschränken. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Beispiel 1

In einen, mit einem mechanischen Rührer und zwei Tropftrichtern versehenen Dreihalskolben, der 34 g (0,23 Mol) Thiophosgen enthielt, wurden gleichzeitig und unter kräftigem Rühren eine Lösung aus 50 g (0,4 Mol) Natriumbicarbonat in 500 ml Wasser und eine Lösung aus 25,6 g (0,2 Mol) 2-Amino-5-chlorpyridin in 600 ml Methylendichlorid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe beider Lösungen wurde die organische Schicht abgetrennt, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der dunkle Rückstand wurde in etwa 2 Liter n-Hexan gelöst, filtriert und auf ein Volumen von etwa 60 ml konzentriert. Der auskristallisierte Feststoff wurde gesammelt und noch einmal aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 8,2 g 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat erhalten wurden, F. 41-43°C.

Das vorstehende 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat (0,049 Mol) wurde in 75 ml absolutem Äther gelöst, filtriert und mit 5 ml 2,6-Dimethylpiperidin behandelt. Das Gemisch wurde abgekühlt und der auskristallisierte Feststoff gesammelt und aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 5,5 g N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidin-thiocarboxamid erhalten wurden, F. 109-110°C.

Beispiel 2

Die Umsetzung von 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat mit 2,6-Diäthyl-  
409812/1205

piperidin /Niederländische Patentanmeldung 6 605 452, veröffentlicht am 24. Oktober 1966; C.A. 66, P 104914e (1967)/ unter Anwendung der im vorstehenden Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensschritte, führt zum N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,6-diäthyl-1-piperidinthiocarboxamid.

Beispiel 3

10 Gramm (0,06 Mol) 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat, gelöst in 50 ml n-Hexan, wurden mit 20 ml 2-Methylpiperidin, gelöst in 50 ml n-Hexan, unter Anwendung der im vorstehenden Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensschritte, umgesetzt. Das Produkt, welches sich aus der abgekühlten Reaktionsmischung abtrennte, wurde gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 20 g N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-methyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 117-119°C.

Beispiel 4

Die Umsetzung von 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat mit 2-Äthylpiperidin; 2-Isopropylpiperidin; 2-sek.-Butylpiperidin /alles durch Bruylants in Bull. soc. chim. Belg. 33, 467-78 (1924) beschrieben/; 2-Butylpiperidin oder 2-Isobutylpiperidin /beides durch Menshikov et al. in Ber. 69B, 1790-802 (1936) beschrieben/ unter Anwendung der vorstehend in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise, ergibt N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-äthyl-1-piperidinthiocarboxamid bzw. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-isopropyl-1-piperidinthiocarboxamid bzw. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-sek.-butyl-1-piperidinthiocarboxamid bzw. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-butyl-1-piperidinthiocarboxamid bzw. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-isobutyl-1-piperidinthiocarboxamid.

Beispiel 5

10 Gramm (0,06 Mol) 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat in 250 ml Toluol wurden unter Verwendung der vorstehend in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit 7 ml Piperidin behandelt. Das rohe Produkt wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 3,0 g N-(5-Chlor-2-pyridyl)-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F 100-102°C.

Beispiel 6

Eine Lösung aus 8,5 g (0,05 Mol) 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat in 75 ml Diäthyläther wurde unter Verwendung der vorstehend in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit einer Lösung von 5,8 g (0,05 Mol) 2-Hydroxymethylpiperidin in 100 ml Diäthyläther behandelt. Das aus dem Reaktionsgemisch erhaltene Rohprodukt wurde aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 5,0 g N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-(hydroxymethyl)-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 145-147,5°C.

Beispiel 7

Eine Lösung von 10 g (0,06 Mol) 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat in 230 ml Toluol wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit 8 ml 2,5-Dimethylpyrrolidin behandelt. Das aus dem Reaktionsgemisch erhaltene Material wurde aus Diäthyläther umkristallisiert, wobei 4,0 g N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 114-117°C.

Beispiel 8

Die Umsetzung von 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat mit 2-Methyl-5-äthylpyrrolidin; 2-Methyl-5-propylpyrrolidin; 2',5-Diäthylpyrrolidin; 2-Äthyl-5-propylpyrrolidin; 2,5-Dipropylpyrrolidin /alles durch Shuiken et al beschrieben in Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim., 1964 (6), 1120-3; C.A. 61, 6980b (1964)/; 2-Äthyl-5-isopropylpyrrolidin; 2,5-Diisopropylpyrrolidin /beides beschrieben durch Rothenmund et al in J. Am. Chem. Soc. 77, 3340 (1955)/; 2-Methyl-5-isopropylpyrrolidin /Wagner-Juaregg et al., Helv. Chim. Acta, 45, 771-4 (1962)/; 2-Propyl-5-butylypyrrolidin /Shuiken et al., Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim. 1963 (9) 1678-80; C.A. 59, 15246a (1963)/; 2-Äthylpyrrolidin /DeJong et al., Rec. trav. chim. 49, 237-46 (1930)/; und 2-sek.-Butylpyrrolidin /Menshikov, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) 2, 1632-4 (1937)/ ergibt entsprechend das N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-methyl-5-äthyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-methyl-5-propyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-diäthyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-diäthyl-1-pyrrolidinthiocarbox-

amid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-äthyl-5-propyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-dipropyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-äthyl-5-isopropyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-diisopropyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-methyl-5-isopropyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-propyl-5-butyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-äthyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid; und N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-sek.-butyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid.

Beispiel 9

8 g (0,07 Mol) Thiophosgen wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise in einen Dreihalskolben mit rundem Unterteil gleichzeitig mit einer Lösung von 11,3 g (0,065 Mol) 2-Amino-5-brompyridin in 200 ml Äthylacetat und einer 10 %-igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung behandelt. Es wurden so aus der organischen Schicht 9 g 5-Brom-2-pyridylisothiocyanat mit einem Schmelzpunkt von 74-76°C erhalten.

Eine Lösung von 3 g (0,014 Mol) 5-Brom-2-pyridyl-isothiocyanat in 50 ml absolutem Äther wurde mit einer Lösung von 5 g (0,04 Mol) 2,6-Dimethylpiperidin unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise behandelt. Der Feststoff, der sich aus der Reaktionsmischung abschied, wurde gesammelt und getrocknet, wobei 4,5 g N-(5-Brom-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 110-112°C.

Beispiel 10

Eine Lösung von 10 g (0,05 Mol) 5-Brom-2-pyridylisothiocyanat in 200 ml absolutem Äther wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit 10 ml 2-Methylpiperidin behandelt. Der Feststoff, der sich aus der gekühlten Reaktionsmischung abschied, wurde gesammelt und aus Methanol umkristallisiert, wobei 8,4 g N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-methyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 123-125°C.

Beispiel 11

Eine Lösung von 22,6 g (0,2 Mol) Thiophosgen in 30 ml Methylendichlorid wurde unter heftigem Rühren gleichzeitig mit einer Lösung von 24,8 g (0,2 Mol) 3-Amino-6-methoxypyridin und 320 ml einer 10 %-igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung behandelt. Das aus der organischen Schicht erhaltene Material wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 22 g 6-Methoxy-3-pyridylisothiocyanat erhalten wurden, F. 54-55°C.

Eine Lösung von 12 g (0,08 Mol) 6-Methoxy-3-pyridylisothiocyanat in 100 ml absolutem Äther wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit 15 ml 2,6-Dimethylpiperidin behandelt. Der Feststoff, der sich aus dem Reaktionsgemisch abschied, wurde gesammelt und getrocknet, wobei 7,3 g N-(6-Methoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 94-95°C.

Beispiel 12

Die Umsetzung von 3-Amino-6-äthoxypyridin [Chichibabin et al., J. Russ. Phys.-Chem. Soc. 50, 471-83 (1920); C.A. 18, 1494 (1924)]; 3-Amino-6-propoxypyridin; 3-Amino-6-butoxypyridin [beides durch Binz et al in Ber. 68B, 315-24 (1935) beschrieben]; 2-Amino-6-äthoxypyridin [den Hertog et al., Rec. trav. chim. 55, 122-30 (1936)]; und 2-Amino-5-äthoxypyridin [Koenig et al., Ber. 61B, 1022-30 (1928)] mit Thiophosgen und einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise ergibt entsprechend jeweils 6-Äthoxy-3-pyridylisothiocyanat; 6-Propoxy-3-pyridylisothiocyanat; 6-Butoxy-3-pyridylisothiocyanat; 6-Äthoxy-2-pyridylisothiocyanat; und 5-Äthoxy-2-pyridylisothiocyanat.

Letztere ergeben bei der Umsetzung mit 2,6-Dimethylpiperidin unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise entsprechend N-(6-Äthoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid; N-(6-propoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid; N-(6-Butoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarbox-

amid; N-(6-Äthoxy-2-pyridyl)-1-piperidinthiocarboxamid; und N-(5-Äthoxy-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 11,3 g (0,1 Mol) Thiophosgen in Methylenchlorid wurde unter heftigem Rühren gleichzeitig eine Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) 2-Amino-6-methylpyridin in 150 ml Methylenchlorid und 170 ml einer 10 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise zugegeben.

Das aus der organischen Schicht isolierte Material, bestehend aus 6-Methyl-2-pyridylisothiocyanat, wurde direkt ohne weitere Reinigung mit 10 ml 2,6-Dimethylpiperidin unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise, umgesetzt. Das feste Material, welches sich aus der Reaktionsmischung abschied, wurde mit Aktivkohle aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 3,7 g N-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,6-dimethylpiperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 103-105°C.

Beispiel 14

Eine Lösung von 48 g (0,42 Mol) Thiophosgen in 700 ml n-Hexan wurde mit einer Lösung von 50 g (0,46 Mol) 3-Amino-5-methylpyridin, gelöst in 720 ml einer 10 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, behandelt. Das Material, welches sich aus der organischen Schicht abschied, wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 9,2 g 5-Methyl-3-pyridylisothiocyanat erhalten wurden, F. 47-49°C.

Letzteres (3 g, 0,02 Mol) wurde mit 3 ml 2,6-Dimethylpiperidin in 200 ml absolutem Äther unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise umgesetzt. Das Material, welches sich aus der Reaktionsmischung abschied, wurde gesammelt und getrocknet, wobei 2 g N-(5-Methyl-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 72-75°C.

Beispiel 15

Die Umsetzung von 3-Amino-6-äthylpyridin; 3-Amino-6-propylpyridin; 3-Amino-6-butylpyridin und 3-Amino-6-sek.-butylpyridin (alles beschrieben durch Graber, Can. J. Chem. 31, 1181-8 (1953)) mit Thiophosgen in Gegenwart von wässrigem Natriumbicarbonat unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise ergibt entsprechend 6-Äthyl-3-pyridylisothiocyanat; 6-Propyl-3-pyridylisothiocyanat; 6-Butyl-3-pyridylisothiocyanat und 6-sek.-Butyl-3-pyridylisothiocyanat.

Die Umsetzung der letzteren mit 2,6-Dimethylpiperidin unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise ergibt entsprechend N-(6-Äthyl-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid; N-(6-Propyl-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid; N-(6-Butyl-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid; und N-(6-sek.-Butyl-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.

Beispiel 16

Eine Lösung aus 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin, 20 ml Pyridin und 40 ml Kohlenstoffdisulfid in einen mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurde in einem Trockeneis-Bad auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 9,41 g (0,1 Mol) 3-Aminopyridin in 40 ml Pyridin, behandelt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 20,63 g (0,1 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Pyridin behandelt und das Gemisch bei  $-10^{\circ}\text{C}$  3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde 48 Stunden in einem Kühlschrank belassen und der abgeschiedene Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde zur Trockne gebracht, wobei ein Öl zurückblieb, welches in Benzol gelöst und gekühlt wurde. Der Feststoff, der sich abschied, wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde noch einmal zur Trockne gebracht, wobei ein ölicher Rückstand zurück blieb, welcher im Vakuum destilliert wurde, um 3-Pyridylisothiocyanat zu erhalten. Kp.  $84-89^{\circ}\text{C}/4,4\text{ mm}$ ,  $n_D^{27} 1,6598$ .

Eine Lösung von 3 g (0,025 Mol) 3-Pyridylisothiocyanat in 10 ml absolutem Äther wurde mit einer Lösung von 4 ml 2,6-Dimethylpiperidin in 10 ml absolutem Äther unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise behandelt. Der Feststoff, der sich aus der Reaktionsmischung abschied, wurde gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 7,0 g N-(3-Pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 85-87°C.

Beispiel 17

Eine Lösung aus 22,8 g (0,2 Mol) Thiophosgen in 50 ml Methylenchlorid wurde unter Röhren tropfenweise mit einer Lösung aus 50,4 g (0,2 Mol) 2-Amino-3,5-dibrompyridin in Methylenchlorid behandelt. Der Reaktionskolben wurde verschlossen und einige Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann mit etwa 100 ml einer Salzlösung geschüttelt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet, im Vakuum zur Trockne gebracht und der zurückgebliebene Feststoff einmal aus n-Pentan und einmal aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 4,7 g 3,5-Dibrom-2-pyridylisothiocyanat erhalten wurden, F. 61-66°C.

Eine Lösung von 3 g (0,01 Mol) 3,5-Dibrom-2-pyridylisothiocyanat in 40 ml n-Hexan wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise mit einer Lösung von 4 ml 2,6-Dimethylpiperidin in 10 ml n-Hexan behandelt. Der Feststoff, welcher sich aus der Reaktionsmischung abschied, wurde gesammelt und getrocknet, wobei 4,0 g N-(3,5-Dibrom-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 121-124°C.

Beispiel 18

Zu einer heftig gerührten Mischung aus 11,4 g (0,1 Mol) Thiophosgen, 100 ml Wasser und etwa 20 ml Methylendichlorid wurde tropfenweise eine Lösung enthaltend 0,1 Mol 3-Amino-2,6-dimethoxypyridin in etwa 400 ml Methylendichlorid zugegeben. Die Reaktion wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise aufgearbeitet und es wurden so 7,8 g 2,6-Dimethoxy-3-pyridylisothiocyanat erhalten, F. 55-56°C.

Eine Lösung von 3,4 g (0,017 Mol) 2,6-Dimethoxy-3-pyridylisothiocyanat in 150 ml Diäthyläther wurde mit einer Lösung einer äquimolaren Menge 2,6-Dimethylpiperidin in Diäthyläther behandelt. Der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt und getrocknet, wobei 5 g N-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 77-79°C.

Beispiel 19

Eine Lösung von 8 g (0,037 Mol) 5-Brom-2-pyridylisothiocyanat in 200 ml absolutem Äther wurde mit einer Lösung von 5 ml 2,5-Dimethylpyrrolidin in 50 ml absolutem Äther behandelt. Das Produkt kristallisierte aus der Reaktionsmischung beim Kühlen aus und dieses wurde gesammelt und getrocknet, wobei 5,4 g N-(5-Brom-2-pyridyl)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 120-122°C.

Beispiel 20

Eine Lösung von 10 g (0,047 Mol) 5-Brom-2-Pyridylisothiocyanat in 100 ml n-Hexan wurde mit einer Lösung von 6 ml Piperidin in 50 ml Hexan behandelt. Der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt und getrocknet, wobei 3,5 g N-(5-Brom-2-pyridyl)-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 110-112°C.

Beispiel 21

Eine Lösung von 10 g (0,047 Mol) 5-Brom-2-pyridylisothiocyanat in 250 ml n-Hexan wurde mit 5 ml Pyrrolidin behandelt. Der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt, aus absolutem Äther umkristallisiert und getrocknet, wobei 4,4 g N-(5-Brom-2-pyridyl)-1-pyrrolidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 122-124°C.

Beispiel 22

Zu einer heftig gerührten Lösung von 22,6 g (0,2 Mol) Thiophosgen in 250 ml Methylendichlorid wurden tropfenweise unter Rühren und gleichzeitig aus zwei getrennten Tropftrichtern 340 ml einer

10 %-igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und 21,6 g (0,2 Mol) 5-Methyl-2-aminopyridin in 150 ml Methylendichlorid zugegeben. Die Reaktion wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise aufgearbeitet und es wurde so das 5-Methyl-2-pyridylisothiocyanat erhalten.

Eine Lösung des letzteren ohne weitere Reinigung wurde in etwa 400 ml Diäthyläther gelöst und die Lösung wurde mit 22,8 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethylpiperidin behandelt. Der ausgeschiedene Feststoff wurde gesammelt und getrocknet, wobei 8,2 g N-(5-Methyl-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid erhalten wurden, F. 109-111°C.

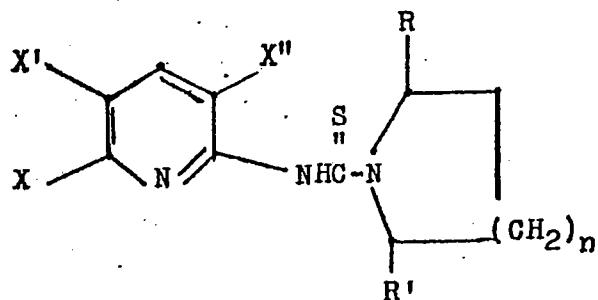
Beispiel 23

Zu einer heftig gerührten Lösung von 57 g (0,5 Mol) Thiophosgen in 100 ml Diäthyläther wurde unter Röhren tropfenweise eine Lösung von 94 g (1,0 Mol) 2-Aminopyridin in 1200 ml absolutem Äther zugegeben. Ohne Isolierung des erhaltenen 2-Pyridylisothiocyanats wurde das Gemisch direkt mit 150 g (0,67 Mol) 2,6-Dimethylpiperidin unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise behandelt. Das ausgeschiedene Material wurde gesammelt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert, wobei 13,0 g N-(2-Pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidindicarboxamid erhalten wurde, F. 140-142°C.

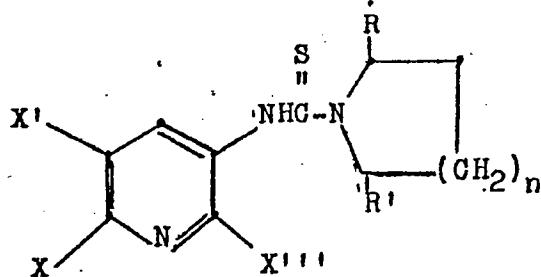
P a t e n t a n s p r ü c h e

=====

1. Verbindungen der Formeln Ia oder Ib



Ia



Ib

worin X Wasserstoff, Brom, niedrig-Alkyl oder niedrig-Alkoxy; X' Wasserstoff, Brom, Chlor oder niedrig-Alkyl; X'' Wasserstoff oder Brom; X''' Wasserstoff oder niedrig-Alkoxy; R Wasserstoff, niedrig-Alkyl oder Hydroxymethyl; R' Wasserstoff oder niedrig-Alkyl; und n die Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

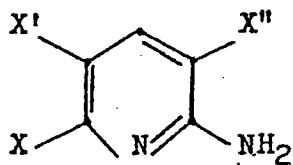
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 der Formel Ia, worin X'' Wasserstoff und X Wasserstoff oder niedrig-Alkyl bedeuten.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 der Formel Ib, worin sowohl X' als auch X''' Wasserstoff; X niedrig-Alkoxy; sowohl R als auch R' niedrig-Alkyl und n die Zahl 2 bedeuten.

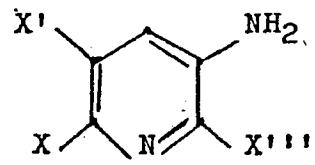
4. N-(5-Brom-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.

5. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.

6. N-(6-Methoxy-3-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.
7. N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-methyl-1-piperidinthiocarboxamid.
8. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-methyl-1-piperidinthiocarboxamid.
9. N-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.
10. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxymethyl-1-piperidinthiocarboxamid.
11. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid.
12. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-1-piperidinthiocarboxamid.
13. N-(5-Brom-2-pyridyl)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinthiocarboxamid.
14. N-(5-Brom-2-pyridyl)-1-piperidinthiocarboxamid.
15. N-(5-Methyl-2-pyridyl)-2,6-dimethyl-1-piperidinthiocarboxamid.
16. Eine Verbindung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche in Form eines ihrer Säureadditionssalze.
17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder ein Pyridylamin der Formeln IVa oder IVb

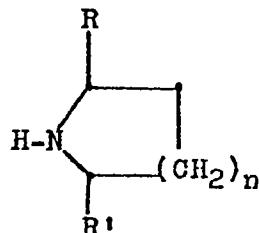


IVa



IVb

oder ein Polymethylenimin der Formel III



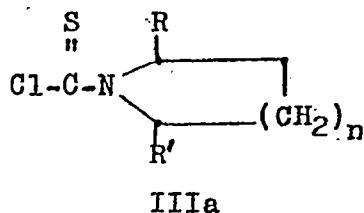
III

409812/1205

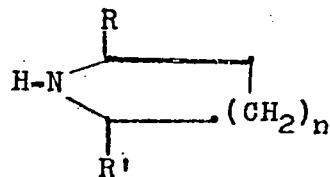
mit Thiophosgen oder Phosgen kondensiert und die erhaltene Verbindung mit der anderen der beiden erstgenannten Verbindungen umgesetzt und ein von der Reaktion mit Phosgen abgeleitetes Carboxamid in das entsprechende Thiocarboxamid unter Verwendung von Phosphor-pentasulfid umwandelt.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel IIa oder IIb durch Umsetzung von Thiophosgen mit den Verbindungen der Formel IVa bzw. IVb hergestellt werden, und daß die Verbindungen der Formel IIa oder IIb mit den Verbindungen der Formel III umgesetzt werden.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel IIIa

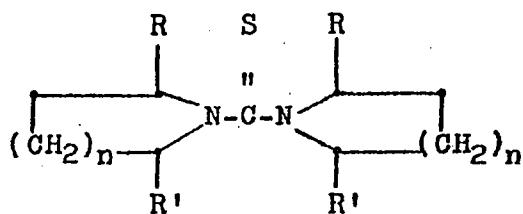


durch Umsetzung eines Polymethylenimins der Formel III



mit Thiophosgen erhalten werden, und daß die Verbindungen der Formel IIIa mit den Verbindungen der Formel IVa oder IVb umgesetzt werden.

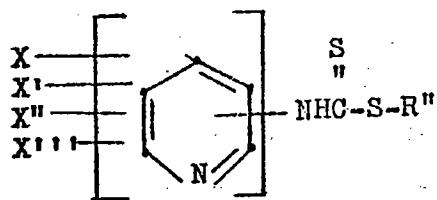
20. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß 1,1-Bis-polymethyleniminothiocarboxamid der Formel VII



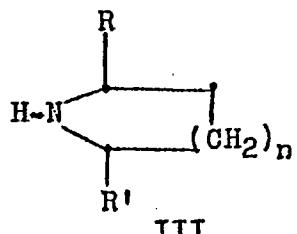
409812/1205

durch Umsetzung von überschüssigem Polymethylenimin der Formel III mit Thiophosgen erhalten wird, und daß die Verbindung der Formel VII mit der Verbindung der Formel IVa oder IVb umgesetzt wird.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI

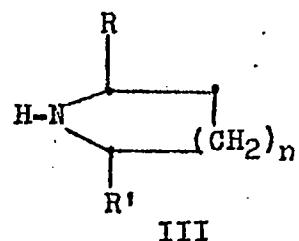


mit einer Verbindung der Formel III

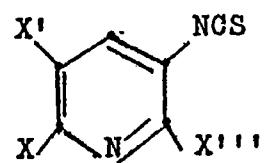
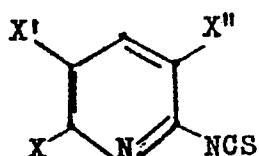


umgesetzt.

22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III

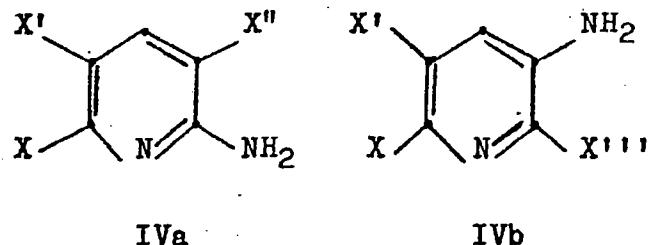


mit einer Verbindung der Formel IIa oder IIb

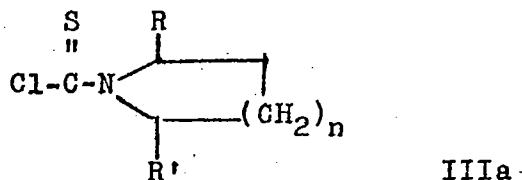


umgesetzt.

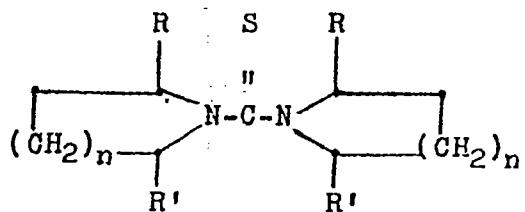
23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IVa oder IVb



mit einer Verbindung der Formel IIIa



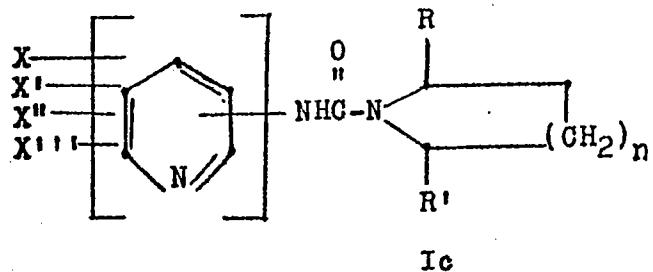
oder VII



VII

umsetzt.

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel Ic

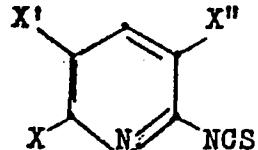


mit Phosphorpentasulfid umsetzt.

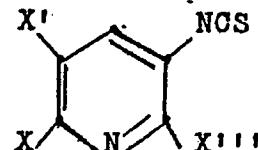
25. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene freie Base in das Säureadditions-salz überführt.

409812 / 1205

26. Verbindung der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

worin X Wasserstoff, Brom, niedrig-Alkyl oder niedrig-Alkoxy; X' Wasserstoff, Brom, Chlor oder niedrig-Alkyl; X'' Wasserstoff oder Brom; und X''' Wasserstoff oder niedrig-Alkoxy bedeuten.

27. Verbindung gemäß Anspruch 26 der Formel IIa, worin X'' und X Wasserstoff und X' Brom, Chlor oder niedrig-Alkyl bedeuten.

28. Verbindung gemäß Anspruch 26 der Formel IIb, worin X''' und X' Wasserstoff und X niedrig-Alkoxy bedeuten.

29. 5-Brom-2-pyridylisothiocyanat.

30. 5-Chlor-2-pyridylisothiocyanat.

31. 6-Methoxy-3-pyridylisothiocyanat.

32. 5-Methyl-2-pyridylisothiocyanat.

33. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IVa oder IVb mit Thiophosgen umsetzt.